

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Februar 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/009855 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/66**,
C07F 9/06, 9/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07986

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juli 2002 (18.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 34 705.7 20. Juli 2001 (20.07.2001) DE
101 35 395.2 25. Juli 2001 (25.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **JOMAA PHARMAKA GMBH** [DE/DE]; Frank-
furter Strasse 50, 35392 Giessen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JOMAA, Hassan**
[DE/DE]; Wilhelmstrasse 37, 35392 Giessen (DE).
WOLF, Oliver [DE/DE]; Fushain 40, 61197 Florstadt
(DE). **ALTINCICEK, Boran** [DE/DE]; Helgenwald
37, 35463 Fernwald-Annerod (DE). **EBERL, Mathias**
[DE/DE]; Bruchstrasse 3, 35390 Giessen (DE). **HINTZ,**
Martin [DE/DE]; Lahnstrasse 100, 35398 Giessen (DE).
KOLLAS, Ann-Kristin [DE/DE]; Neuenweg 7, 35390
Giessen (DE). **REICHENBERG, Armin** [DE/DE];
Pfeifergasse 32, 35510 Butzbach (DE). **WIESNER,**
Jochen [DE/DE]; Zur Kastanie 8, 35394 Giessen (DE).

(74) Anwälte: **PANTEN, Kirsten** usw.; Reichel und Reichel,
Parkstrasse 13, 60322 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

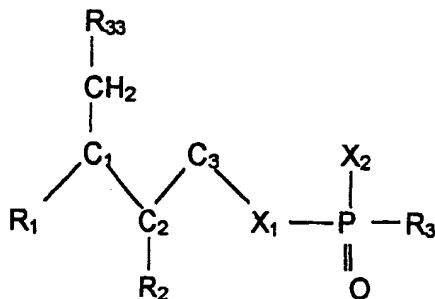
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **ORGANO-PHOSPHOROUS COMPOUNDS FOR ACTIVATING GAMMA/DELTA T CELLS**

(54) Bezeichnung: **ORGANO-PHOSPHORVERBINDUNGEN ZUR AKTIVIERUNG VON GAMMA/DELTA-T-ZELLEN**

WO 03/009855 A2



(I)

(57) Abstract: The invention relates to phospho-
rorganic compounds of general formula (I), to the
production thereof, and to their use for activating
gamma/delta T cells, for screening inhibitors of the
GcpE and of the LytB enzyme as well as for the pro-
phylaxis and treatment of diseases in humans and
animals.

(57) Zusammenfassung: In der vorliegenden
Erfindung werden phosphororganische
Verbindungen der allgemeinen Formel (I), deren
Herstellung, deren Verwendungen zur Aktivierung
von gamma/delta T-Zellen, zum Screening von
Inhibitoren des GcpE und des LytB-Enzyms sowie

zur Prophylaxe und zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier beschrieben.



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Organo-Phosphorverbindungen zur Aktivierung von gamma / delta-T-Zellen

Zahlreiche Erkrankungen bei Mensch und Tier sind auf Fehlfunktionen des Immunsystems zurückzuführen. Es besteht daher ein hoher Bedarf an Substanzen, die in der Lage sind, das Immunsystem zu regulieren.

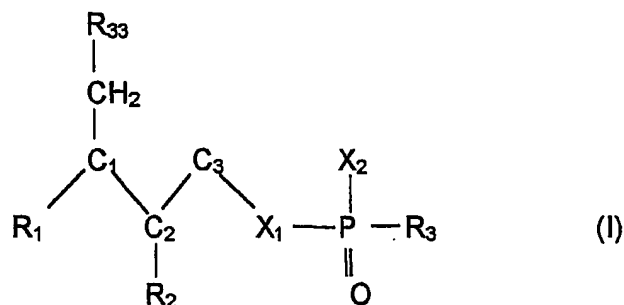
Die Biosynthese von Isoprenoiden über den klassischen Acetat / Mevalonat-Weg (*Beytia ED, Porter JW. Annu Rev Biochem. 1976;45:113-42*) und einen alternativen, Mevalonat-unabhängigen Biosyntheseweg, den 2-Methyl-D-erythritol-Weg (MEP-Weg, synonym DOXP-Weg) ist bekannt (*Rohmer M. Nat Prod Rep. 1999 Oct;16(5):565-74*). Beide Wege führen zu Isopentenylpyrophosphat (IPP), dem gemeinsamen Vorläufer aller höheren Isoprenoide. Während der Acetat / Mevalonat-Weg seit längerem bekannt und vollständig aufgeklärt ist, sind derzeit noch nicht alle biosynthetischen Reaktionsschritte des MEP-Wegs bekannt.

Es ist bekannt, daß humane gamma / delta-T-Zellen durch ein oder mehrere Intermediate des MEP-Wegs aktiviert werden. Dies bedeutet, daß es bei Inkubation von peripheren Blutlymphozyten mit Extrakten aus Organismen, die den MEP-Weg besitzen, zu einer selektiven Proliferation und Zytokinsekretion der gamma / delta-T-Zellpopulation kommt (*Jomaa H, Feurle J, Luhs K, Kunzmann V, Tony HP, Herderich M, Wilhelm M. FEMS Immunol Med Microbiol. 1999 Sep;25(4):371-8*). Die genaue chemische Beschaffenheit dieser aktivierenden Substanz oder Substanzen ist noch unbekannt. Publierte Daten sprechen dafür, daß 3-Formyl-1-Butylpyrophosphat als hypothetisches Intermediat des MEP-Wegs eine Rolle bei der Aktivierung von gamma / delta-T-Zellen spielt (*Belmant C, Espinosa E, Poupot R, Peyrat MA, Guiraud M, Poquet Y, Bonneville M, Fournie JJ. J Biol Chem. 1999 Nov 5;274(45):32079-84*).

Aufgabe dieser Erfindung ist es Substanzen zur Verfügung zu stellen, die in der Lage sind gamma / delta-T-Zellen zu stimulieren und damit regulierend auf das Immunsystem einzuwirken.

Diese Aufgabe wird durch Arzneimittel, die eine oder mehrere der in Anspruch 1 sowie den Unteransprüchen definierten Substanzen enthalten, gelöst.

Überraschender Weise hat sich gezeigt, daß Verbindungen gemäß Formel (I) hervorragend zur Aktivierung von gamma / delta T-Zellen geeignet sind.

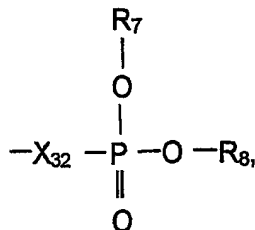


wobei R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Methyl-, einem Formylrest, substituierten und unsubstituierten Hydroxymethylresten und $C_0H_2R_{31}$ besteht, wobei R_{31} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus OH, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht und R_{31} und R_2 nicht gleichzeitig im Molekül vorhanden sein können,

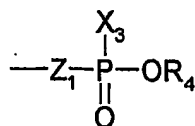
R_{33} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht,

R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, substituiertem oder unsubstituiertem Phosphat, einem Silyl, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder -triphosphat, einem Desoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, und OR_{34} besteht, wobei R_{34} wie R_3 definiert ist,

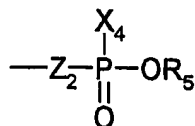
X_2 , sofern zwischen X_2 und C_1 ein Cyclus gebildet wird, wie X_1 definiert ist und ansonsten X_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-OR_6$,



, wobei R_7 und R_8 definiert sind wie R_{34} .



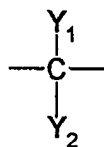
besteht, wobei R_4 wie R_3 und Z_1 wie X_1 definiert sind und X_3 , wenn es mit C_1 einen Cyclus bildet, wie X_1 definiert ist und, wenn es keinen Cyclus mit C_1 bildet, einer



Gruppe entspricht, wobei R_5 wie R_3 definiert ist und Z_2 und X_4 , das mit C_1 einen Cyclus bildet, wie X_1 definiert sind.

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzoyloxy, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht,

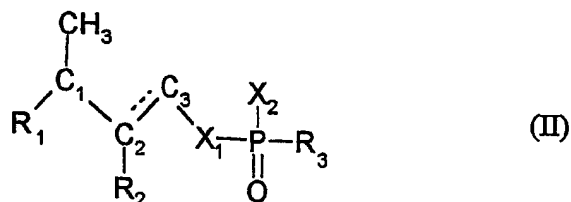
X_1 Sauerstoff oder



sein kann, wobei Y_1 und Y_2 , die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, OH, Halogen, eine Amino-, eine C_{1-9} -Alkoxy und eine C_{1-9} -Alkylthio-Rest umfasst, oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden,

und zwischen C_0 und C_1 oder C_1 und C_2 oder C_2 und C_3 eine Doppelbindung vorliegen kann.

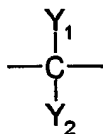
Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel:



wobei zwischen C₂ und C₃ eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorhanden ist, R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Methyl-, einem Formyl-Rest und substituierten oder unsubstituierten Hydroxymethyl-Resten besteht,

R₂ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenoxy-, Benzyloxy-Resten, substituiertem oder unsubstituiertem Phosphat und substituiertem oder unsubstituiertem Pyrophosphat besteht,

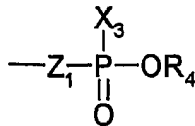
X₁ Sauerstoff ist oder einer



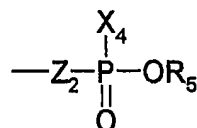
Gruppe entspricht, wobei Y₁ und Y₂, die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, OH, Halogen, Amino, C₁₋₉-Alkoxy- und C₁₋₉-Alkylthio-Reste umfasst, oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden,

R₃ ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, substituiertem oder unsubstituiertem Phosphat, einem Silyl, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder Triphosphat, einem Desoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

X₂, sofern zwischen X₂ und C₁ ein Cyclus gebildet wird, wie X₁ definiert ist und ansonsten X₂

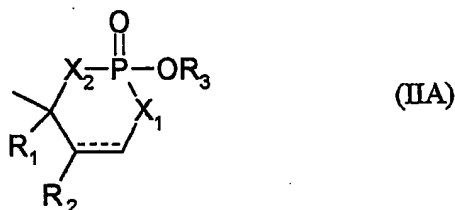


entspricht, wobei R₄ wie R₃ und Z₁ wie X₁ definiert sind und X₃, wenn es mit C₁ einen Cyclus bildet, wie X₁ definiert ist und, wenn es keinen Cyclus mit C₁ bildet, einer



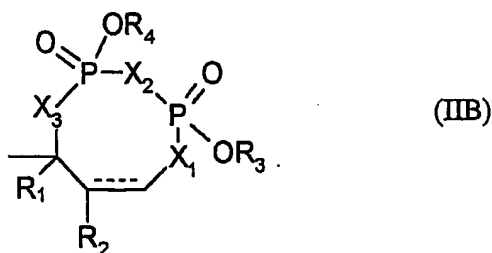
Gruppe entspricht, wobei R_5 wie R_3 definiert ist und Z_2 und X_4 , das mit C_1 einen Cyclus bildet, wie X_1 definiert sind.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen gemäß Formel (IIA),



wobei C_2 und C_3 entweder durch eine Einfach- oder durch eine Doppelbindung miteinander verbunden sind, R_1 eine Methylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Hydroxymethylgruppe ist, R_2 gleich Wasserstoff, OH, ein substituiertes oder unsubstituiertes Phosphat oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Pyrophosphat ist, X_1 und X_2 aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus O, CHF, CHCl, CFCl, CH_2 , CF_2 , oder CCl_2 besteht, und R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di-, oder -triphosphat, einem Deoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht.

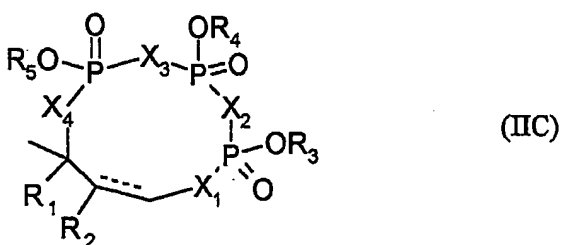
Bevorzugt sind auch Verbindungen gemäß Formel (IIB)



bei denen C_2 und C_3 entweder durch eine Einfach- oder durch eine Doppelbindung miteinander verbunden sind, R_1 eine Methylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Hydroxymethylgruppe ist, R_2 gleich H ist, sobald R_1 ein substituiertes oder unsubstituiertes Hydroxymethyl ist und gleich OH, ein substituiertes oder unsubstituiertes Phosphat oder ein

substituiertes oder unsubstituiertes Pyrophosphat ist, wenn R_1 ein Methylrest ist, und X_1 , X_2 und X_3 aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus O, CHF, CHCl, CFCl, CH_2 , CF_2 , oder CCl_2 besteht, und R_3 und R_4 ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di-, oder -triphosphat, einem Desoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten besteht.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen gemäß Formel (IIC),

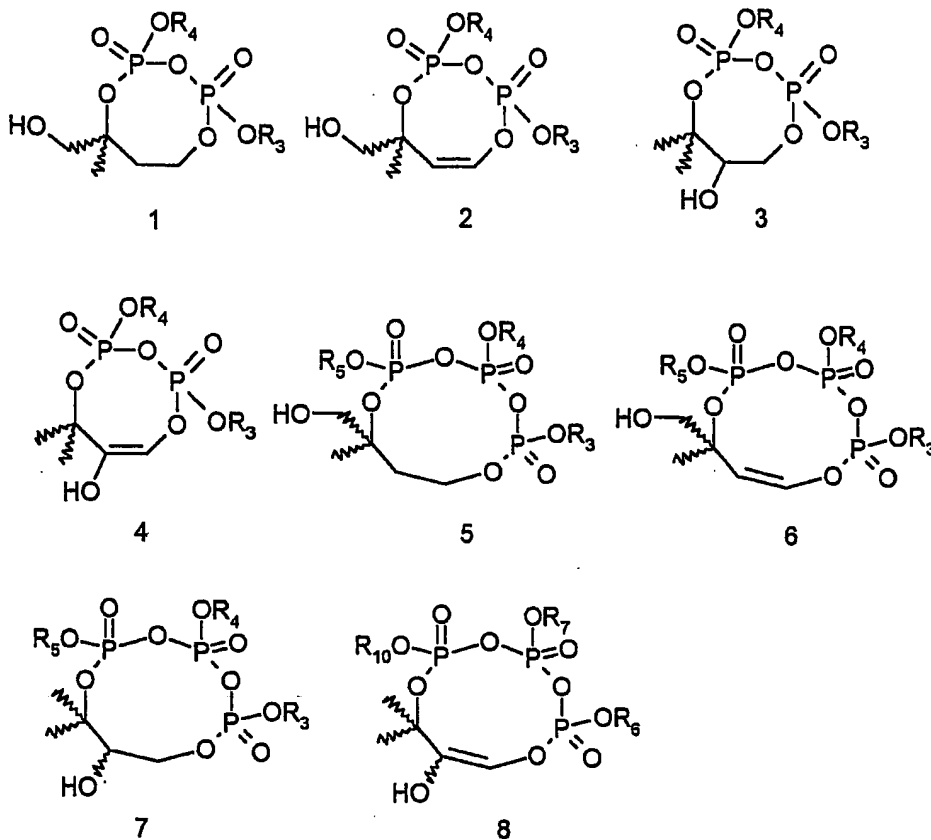


bei denen zwischen C_2 und C_3 eine Einfach- oder Doppelbindung vorliegen kann, R_1 eine Methyl- oder eine substituierte bzw. unsubstituierte Hydroxymethylgruppe ist, R_2 gleich H, OH, ein substituiertes oder unsubstituiertes Phosphat oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Pyrophosphat ist, X_1 , X_2 , X_3 und X_4 aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus O, CHF, CHCl, CFCl, CH_2 , CF_2 , oder CCl_2 besteht, und R_3 , R_4 und R_5 ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di-, oder -triphosphat, einem Desoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht.

Ferner sind Verbindungen gemäß der Formeln (II) (IIA) bis (IIC) bevorzugt, bei denen R_1 ein substituiertes oder unsubstituierter Hydroxymethylrest, insbesondere Hydroxymethyl an sich, Phosphat, Diphosphat oder nucleosiddiphosphatsubstituierter Hydroxymethylrest ist, wie z.B. ein uridindiphosphat-substituierter Hydroxymethylrest, und $R_2 = H$ ist.

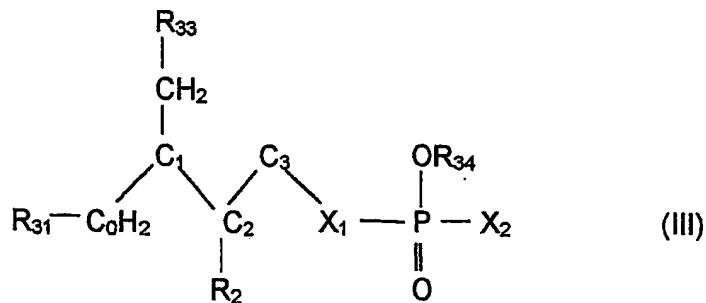
Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen gemäß der Formeln (II), (IIA) bis (IIC), bei denen R_1 ein Methyl-Rest und R_2 ein Hydroxy-, ein substituiertes oder unsubstituierter Phosphat- oder ein substituiertes oder unsubstituierter Diphosphatrest, insbesondere ein Nucleosiddiphosphatrest wie z.B. ein Uridindiphosphatrest, ist.

Besonders bevorzugt sind nachfolgende Verbindungen:



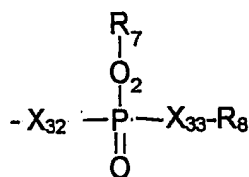
wobei die Reste R_3 , R_4 und R_5 ausgewählt sind aus der Gruppe die aus Wasserstoff, Ammonium, Natrium oder Kalium besteht.

Ferner sind Verbindungen bevorzugt, die der folgenden Formel entsprechen:



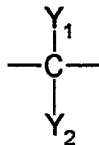
R_{31} und R_2 , die nicht gleichzeitig im Molekül vorhanden sein können, sind ausgewählt aus der Gruppe, die aus OH, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht, ist R_{31} im Molekül vorhanden, so wird zwischen C_1 und C_2 eine Doppelbindung gebildet, analog bildet sich zwischen C_0 und C_1 eine Doppelbindung aus, wenn R_2 im Molekül vorhanden ist, R_{33} ist ausgewählt aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und un-

substituiertem Pyrophosphat besteht, R_{34} ist ausgewählt aus der Gruppe die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, substituiertem oder unsubstituiertem Phosphat, einem Silyl, einem Nucleosid, einem Desoxynucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder triphosphat, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, X_2 ist entweder $-OR_6$, wobei R_6 analog R_{34} definiert ist oder kann



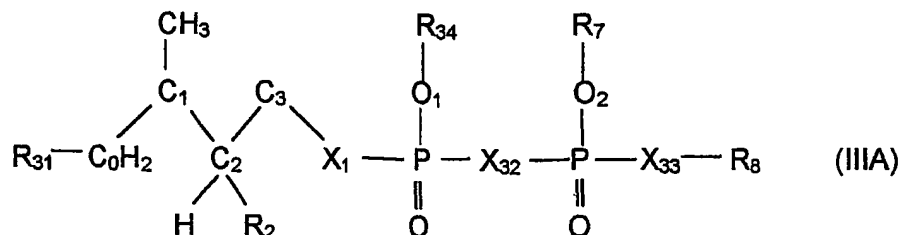
sein, wobei R_7 und R_8 definiert sind wie R_{34} .

X_1 , X_{32} und X_{33} , die gleich oder verschieden sein können, können Sauerstoff oder eine



Gruppe, wobei Y_1 und Y_2 , die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, OH, Halogen, eine Amino-, eine C_{1-9} -Alkoxy und eine C_{1-9} -Alkylthio-Rest umfasst, oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden,

Besonders bevorzugt sind Verbindungen gemäß Formel (III A)



wobei R_{31} und R_2 , die nicht gleichzeitig im Molekül vorhanden sein können, ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus OH, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht, ist R_{31} im Molekül vorhanden, so wird zwischen C_1 und C_3 eine Doppelbindung gebildet, analog bildet sich zwischen C_0 und C_1 eine Doppelbindung aus, wenn R_2 im Molekül vorhanden ist, R_{34} , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können sind definiert wie oben,

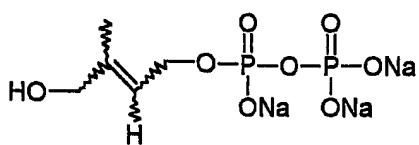
X_1 , X_{32} und X_{33} die gleich oder verschieden sein können, sind definiert wie bei Verbindung (III).

In den Formeln (I) bis (IIIA) sind aus Gründen der Übersichtlichkeit Wasserstoffsubstituenten an C_1 , C_2 und C_3 nicht explizit angegeben. Es versteht sich jedoch, daß C-Atome vierbindig sind. Die fehlenden Substituenten sind folglich Wasserstoffreste.

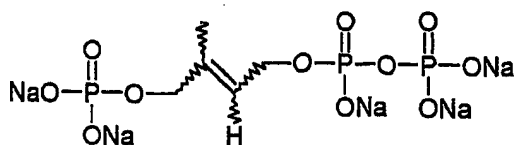
Bevorzugt sind ferner Verbindungen gemäß Formel (IIIA), bei denen R_{31} bzw. R_2 entweder OH oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Phosphat, R_{34} , R_7 und R_8 ausgewählt aus der Gruppe, die aus substituiertem und unsubstituiertem Phosphat, einem Nucleosid, einem Desoxynucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder triphosphat, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht und X_1 , X_{32} und X_{33} , die gleich oder verschieden sein können, gleich O, CHF, CHCl, CFCl, CH_2 , CF_2 , oder CCl_2 sind.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen gemäß Formel (IIIA), bei denen die Phosphat Gruppen als Natrium-, Kalium- oder substituierte bzw. unsubstituierte Ammoniumsalze vorliegen.

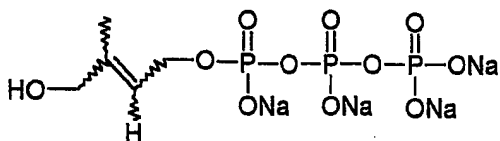
Am Besten geeignet sind nachfolgende Verbindungen:



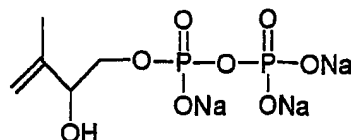
9



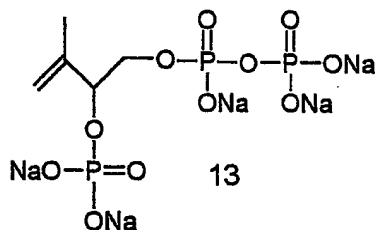
10



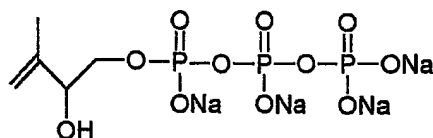
11



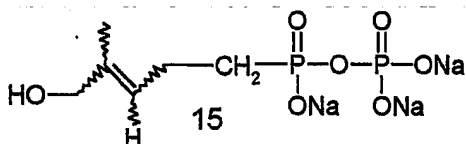
12



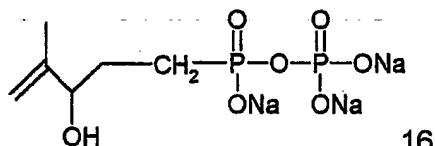
13



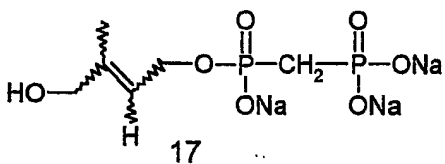
14



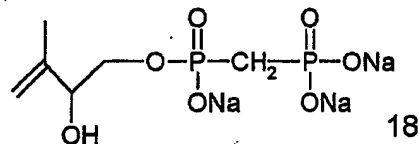
15



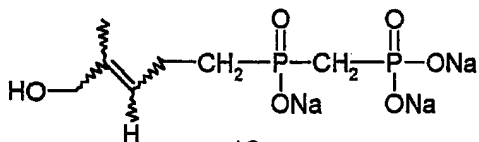
16



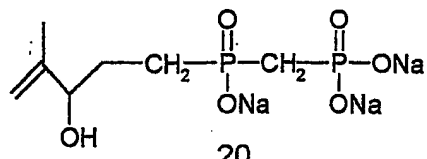
17



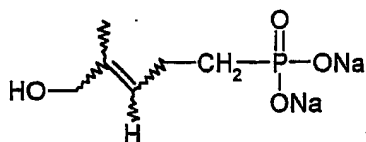
18



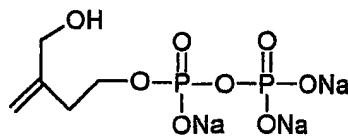
19



20



21



22

Andere Weiterbildungen der Erfindung sind durch die Unteransprüche definiert.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

“Alkyl” ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-

Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

Zu "Alkenyl" gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu "Alkynyl" gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl, Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu "Aralkyl" gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

"Alkoxyrest" ist, soweit nicht anders definiert, ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkoxyrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, wie ein Methoxy, Ethoxyreste, etc.. Er kann z.B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

„Hydroxymethylrest“ ist, soweit nicht anders definiert, ein Rest, bei dem am Sauerstoff ein substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₉-Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest, wie z.B. Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Phenoxy-methyl oder Benzyloxymethyl usw. hängt oder bei dem am Sauerstoff ein substituiertes bzw. unsubstituiertes Phosphat- oder Pyrophosphatrest, wie z.B. Adenosindiphosphat, Uridindiphosphat usw., hängt.

"Alkylthioest" ist, soweit nicht anders definiert, ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylthioest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie ein Thiomethyl-, Thioethylreste etc. Er kann z.B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

"Silylreste" können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylresten substituiert sein.

"Silyl"-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen" sind Silylreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Silylgruppen sind wie oben definiert.

Bei den obigen Estern kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen, wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Zu substituierten und unsubstituierten Phosphatresten bzw. substituierten und unsubsti-

tuierten Pyrophosphatresten gehören Salzverbindungen der entsprechenden Phosphorsäurederivate mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Lysinsalz, Glycinsalz, Alaninsalz, Ornithinsalz, etc.), sowie Reste bei denen die Phosphatgruppe Ester mit substituiertem oder unsubstituiertem C₁-C₂₆-Alkyl-, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl oder substituiertem oder unsubstituiertem Heterocyclischen Rest, oder einem Nucleosid oder einem Desoxynucleosid, bildet.

Unter „Nucleosid“ sind Adenosin, Guanosin, Uridin, Thymidin und Cytidin, unter „Desoxynucleosid“ sind Desoxyadenosin, Desoxyguanosin, Desoxythymidin, Desoxycytidin und Desoxyuridin zu verstehen.

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls die pharmazeutischen Salze und Ester der Salze. Ferner sind alle räumlichen Isomere der Verbindungen, sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen beinhaltet.

Die erfindungsgemäßen Substanzen könne aus Bakterien, Algen, Pflanzen und Protozoen, auch solchen, bei denen das *lytB*-Gen deletiert worden ist, gewonnen und aufgereinigt werden (Beispiel 1). Die Aufreinigung kann mittels HPLC oder durch andere an sich bekannte Methoden wie Elektrophorese, Fällung (z.B. als Bariumsalz) oder andere chromatographische Verfahren erfolgen.

Es sind verschiedene Anwendungen der Verbindungen möglich. So hat sich z.B. gezeigt, dass die Substanzen für Aktivitätstests der Enzyme GcpE und LytB, sowie in Testsystemen zur Messung der Aktivierung von gamma / delta-T-Zellen (siehe Beispiel 2, 5) verwendet werden können.

Die erfindungsgemäßen Substanzen können entweder chemisch synthetisiert (Beispiel 3) oder aus Bakterien, Algen, Pflanzen und Protozoen, gewonnen und aufgereinigt werden (Beispiel 4). Die Aufreinigung kann mittels HPLC oder durch andere an sich bekannte Methoden wie Elektrophorese, Fällung (z.B. als Bariumsalz) oder andere chromatographische Verfahren erfolgen.

Ferner können die erfindungsgemäßen Substanzen, da sie Intermediate des MEP-Wegs darstellen, in einem Screening-Verfahren zur Identifikation von Inhibitoren des GcpE- und des LytB-Enzyms eingesetzt werden. Dieses Verfahren zur Aktivitätsbestimmung der Enzyme beruht auf der Messung von Konzentrationsunterschieden der Substrate und Produkte der Enzyme unter geeigneten Reaktionsbedingungen. Durch In-Kontakt-Bringen geeigneter Testsubstanzen mit den Enzymen während der Aktivitätsbestimmung können Inhibitoren durch Verringerung der beobachteten Enzymaktivität identifiziert werden. Die Inhibitoren eignen

sich als Herbizide und als Wirkstoffe mit antibakterieller, antiparasitärer und antiviraler Aktivität bei Mensch und Tier.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Die Wirksamkeit der Verbindungen beruht dabei auf der Aktivierung von gamma / delta-T-Zellen. Abhängig vom Anwendungsbereich kann dadurch die Immunabwehr gestärkt werden oder eine immunologische Toleranz gegen Autoantigene und Allergene induziert werden.

Anwendungsbereiche sind die Behandlung von Immun-, Autoimmunerkrankungen und Allergien bei Mensch und Tier. Beispiele hierfür sind: Allergien, Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Hashimoto-Thyreoiditis, Myasthenia Gravis, Lupus Erythematoses, Diabetes Mellitus, primär-biliäre Zirrhose, aktive chronische Hepatitis, Adrenalinitis/Addison-Krankheit, Polymyositis, Dermatomyositis, Autoimmunhämolytische Anämie, Herzmuskel- und Herzhautentzündungen, Sklerodermie, Uveitis (Phakouveitis, sympathische Ophthalmie), Pemphigus Vulgaris, Pemphigoid, Perniziöse Anämie, Autoimmune atrophische Gastritis, entzündliche Erkrankungen des Darms wie Crohn-Krankheiten und Colitis Ulcerosa, entzündliche Erkrankungen der Lunge wie Asthmatische Erkrankungen und Bronchitiden.

Bevorzugt ist die Anwendung bei Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Multipler Sklerose, Asthma, chronische Bronchitis, Allergien.

Es zeigte sich ferner, dass die erfindungsgemäßen Substanzen erfolgreich zur Behandlung von Erkrankungen, verursacht durch Viren, Bakterien und Parasiten, eingesetzt werden können.

Insbesondere eignen sich die durch Anspruch 1 sowie die Unteransprüche definierten Substanzen zur Vorbeugung und Behandlung von Tumoren, die durch Mikroorganismen verursacht werden. Zu dieser Gruppe von Mikroorganismen gehören Bakterien, wie *Helicobacter pylori* (z.B. Magen- Darm-Tumore) und Papilloma-Viren (z.B. Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane).

Besonders gut eignen sich die durch die Ansprüche definierten Verbindungen zur Prophylaxe und zur Behandlung einer der oben aufgeführten Erkrankungen sowie von Hepatitis-C-Virus-Infektionen, gut und bösartigen Tumoren, insbesondere verursacht durch Papilloma-Viren, und bei der *Helicobacter* Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Zur arzneilichen Anwendung können pharmazeutische Formulierungen, die entweder die isolierten erfindungsgemäßen Substanzen oder lebende oder tote Organismen, die die Substanzen enthalten, alleine oder in Kombination mit weiteren Arzneistoffen eingesetzt werden. Bevorzugt ist die Verwendung in Kombination mit Substanzen, die vom Immunsystem als Fremd- oder Autoantigen erkannt werden.

Beispiele hierfür sind Myelin Basisches Protein (MBP) und weitere Extrakte aus dem Gewebe des Nervensystems, Kollagen des Typs I, II oder III, Thyreoglobulin, Acetylcholinrezeptorprotein, DNS, Inselzell-Extrakte, Humaninsulin, Leberextrakte, Leberzellextrakte, Nebennierenrindenextrakte, Hautextrakte, Herzextrakte, Muskelextrakte, Hautzellextrakte, Extrakte aus Zellen der hämatopoetischen Linie, Augenlinsenproteine, S-Antigene, S-Antigengemische, Magenzellextrakte, Parietalzellextrakte, Intrinsischer Faktor und Darmextrakte.

Bevorzugte Anwendungsformen sind die orale, inhalative, intravenöse, parentale, intracisternale, intravaginale, intraperitoneale, lokale (Puder, Salbe, Tropfen) und rektale Applikation sowie das Auftragen auf die Haut oder Schleimhäute.

Die Erfindung beinhaltet die Applikation eines Inhalationsarzneimittels, das mindestens eine der durch Anspruch 1 definierten Substanzen enthält zur Behandlung von Erkrankungen von Menschen, insbesondere bei Allergien und Atemwegserkrankungen wie Asthma und chronischer Bronchitis.

Als pharmazeutische Zusammensetzungen eignen sich ferner: Tablette, Retard-Tablette, Dragees, Kapseln, Premixe, Pillen, Pellets, Boli, Aerosole, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Konzentrate, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Infusionen und Sprays. Die pharmazeutischen Formulierungen können einen Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosiereinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, oder $\frac{1}{4}$ einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei der Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil

des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die notwendigen Mengen der einzelnen Derivate zur Erzielung des gewünschten Effektes unterscheiden sich sehr stark. Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 2000 µg je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,01 bis etwa 2000 µg. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Bei der Behandlung von Tieren können die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Beispiel 1

Aufreinigung von gamma / delta-T-Zell-aktivierenden Verbindungen

Verschiedene gamma / delta-T-Zell-aktivierende Verbindungen wurden aus *Corynebacterium ammoniagenes* isoliert. 28 kg Zellmasse wurden mit einer Dynax-Mühle in 50 mM Ammoniumformiat-Puffer (pH 8,0) aufgeschlossen. Nach Vorabsorption an einer hydrophoben Polystyrolmatrix wurde der Aufschluß auf einen Anionenaustauscher geladen, der mit einem Stufengradienten (100, 300, 500 mM Ammoniumformiat, pH 8,0) eluiert wurde. Das 300 mM-Eluat wurde über eine C-18-Matrix geleitet und der Durchlauf über einen 3 kDa-Hohlfaserfilter ultrafiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser auf 30 mM Ammoniumformiat verdünnt und erneut auf einen Anionenaustauscher geladen. Die Elution erfolgte mit einem linearen Gradienten von 30 bis 500 mM Ammoniumformiat. Einzelne Fraktionen wurden auf ihre Fähigkeit gamma / delta-T-Zellen zu aktivieren getestet. Zum Teil wurden die aktiven Verbindungen anschließend als Bariumsalze durch Zugabe von 100 mM BaCl₂ und 80 % EtOH gefällt. Die Präzipitate wurden in 20 mM Ammoniumformiat-Puffer (pH 8,0) gelöst und an einem Anionenaustauscher rechromatographiert.

Auf diese Weise können die Verbindungen 1 bis 6 isoliert werden.

Beispiel 2

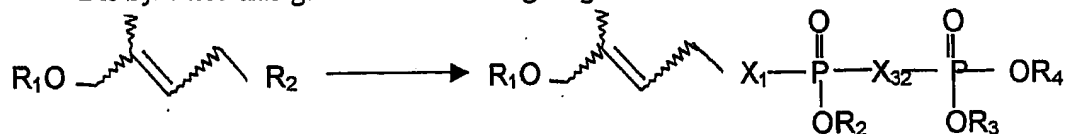
Aktivierung von gamma / delta-T-Zellen durch angereicherte Intermediate des MEP-Wegs

Lymphozyten wurden durch Ficoll-Dichtegradienten-Zentrifugation aus dem peripheren Blut von gesunden Spendern gewonnen. Für jeden Test wurden 2×10^5 der so erhaltenen Zellen in einem Volumen von 0,2 ml RPMI-1640-Medium (Life Technologies) ausgesät, das mit 25 mM HEPES, 2 mM L-Glutamin, 0,025 mg/ml Gentamycin, 100 U/ml humanes Interleukin-2 (IL-2) (alle von Life Technologies), und 10 % humanem AB-Serum (Bayerisches Rotes Kreuz) angereichert war. Die Testfraktionen wurden in verschiedenen Verdünnungen zugesetzt, als Positivkontrolle wurde Isopentenylidiphosphat (IPP) von Sigma in einer Endkonzentration von 10 uM verwendet. Die Inkubation erfolgte bei 37°C und 5 % CO₂ im Brutschrank. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und in einem Durchflußzytometer analysiert. Dabei wurde die Expression des Aktivierungsmarkers CD25 auf der Oberfläche von V gamma 9⁺ T-Zellen gemessen, mit Hilfe der monoklonalen Antikörper CD25-PE (B1.49.9), V gamma 9-FITC (Immu360) und CD3-PC5 (UCHT1) der Firma Beckman-Coulter.

Dabei ergab sich, dass Verbindung 1 etwa 750mal, Verbindung 2 etwa 400mal und die Verbindungen 3, 5, 6 etwa 100mal aktiver sind als IPP.

Beispiel 3:

Die Synthese erfolgt wie in Schema 1 gezeigt:



Ia: $R_1 = \text{Benzyl}$; $R_2 = \text{OH}$

IIa: $R_1 = \text{Benzyl}$; $X_1 = X_{32} = \text{O}$; $R_2-R_4 = \text{H}$

Ib: $R_1 = \text{Benzyl}$; $R_2 = \text{Br}$

IIb: $R_1 = \text{Benzyl}$; $X_1 = \text{O}$; $X_{32} = \text{CH}_2$ oder CF_2 oder CHF ;
 $R_2-R_4 = \text{H}$

Ic: $R_1 = \text{Acetyl}$; $R_2 = \text{Br}$

IIc: $R_1 = \text{Acetyl}$; $X_1 = X_{32} = \text{CH}_2$; $R_2-R_4 = \text{Ethyl}$



IIIa: $X_1 = X_{32} = \text{O}$

IIIb: $X_1 = \text{O}$; $X_{32} = \text{CH}_2$ oder CF_2 oder CHF

IIIc: $X_1 = X_{32} = \text{CH}_2$

Schema 1: Syntheseplan

1. Herstellung von Verbindungen Ia bis Ic

Verbindung Ia und Ib wurde analog den Vorschriften in: K.Sato, S. Inoue, Y. Takagi, S. Morii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1976, 49(11), 3351 – 3351 hergestellt.

Die Herstellung von Ic erfolgt analog zu H. Kunio, H. Kazushige, *Chem. Pharm. Bull.*, 1994, 42,4, 786-791.

2. Synthesen der Verbindungen IIa bis IIc

Verbindung IIa wurde nach gängigen, dem Fachmann bekannten Verfahren, wie sie z.B. bei B. Woodside, Z. Huang, C.D. Poulter, *Org. Synth.* 1988, 66, 211-219 beschrieben wurden, ausgehend von Verbindung Ib hergestellt.

Verbindung IIb wurde ausgehend Verbindung Ia hergestellt. Dabei wurde zunächst Ia in das entsprechende Tosylat umgewandelt und anschließend z.B. mit Tris(tetra-n-butylammonium) hydrogenomethylen-diphosphat umgesetzt. Die Synthese wurden analog den in WO00/59916 sowie den darin zitierten Publikationen beschrieben, durchgeführt.

Die Herstellung von Verbindung IIc wiederum erfolgte aus Verbindung Ic. Die Synthesen erfolgten wie bei R.C. McClard und T.S. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5544-5545 beschrieben.

Verbindung IIc konnte in geringer Ausbeute erhalten werden und wurde gleich hydrolysiert um Verbindung IIIc zu erhalten.

3. Synthesen der Verbindungen IIIa bis IIIc

Zur Herstellung von Verbindungen IIIa bis IIIc wurden 500mg der entsprechenden Vorläufer IIa und IIb in je 5ml Methanol gelöst und mit 10 Mol% Hydrierkatalysator versetzt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur Wasserstoff eingeleitet, wobei die Aufnahme von Wasserstoff gemessen wurde. Nachdem die entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhielt das gewünschte Produkt IIIa und IIIb in guter Reinheit. Eine weitere Reinigung kann mit chromatographischen Methoden erreicht werden. Verbindung IIIc wurde aus Verbindung IIc erhalten. Dabei wurden 200 mg von Verbindung IIc in einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Kolben, in absolutem Methylenchlorid (3ml) gelöst und mit 10 eq. Trimethylbromsilan bei 0°C versetzt. Nachdem 1h bei 0°C gerührt wurde, wurde noch weiter 12h bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige Aufarbeitung lieferte schließlich das gewünschte Produkt IIIc, welches ionenchromatographisch gereinigt wurde.

Für die Tests zur Aktivierung von gamma/delta-T-Zellen wurden entweder die isomerenreinen oder E/Z-Gemische der Verbindungen eingesetzt.

Beispiel 4

Aufreinigung von gamma / delta-T-Zell-aktivierenden Verbindungen

Verschiedene gamma / delta-T-Zell-aktivierende Verbindungen wurden aus *Corynebacterium ammoniagenes* isoliert. 28 kg Zellmasse wurden mit einer Dynax-Mühle in 50 mM Ammoniumformiat-Puffer (pH 8,0) aufgeschlossen. Nach Vorabsorption an einer hydrophoben Polystyrolmatrix wurde der Aufschluß auf einen Anionenaustauscher geladen, der mit einem Stufengradienten (100, 300, 500 mM Ammoniumformiat, pH 8,0) eluiert wurde. Das 300 mM-Eluat wurde über eine C-18-Matrix geleitet und der Durchlauf über einen 3 kDa-Hohlfaserfilter ultrafiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser auf 30 mM Ammoniumformiat verdünnt und erneut auf einen Anionenaustauscher geladen. Die Elution erfolgte mit einem linearen Gradienten von 30 bis 500 mM Ammoniumformiat. Einzelne Fraktionen wurden auf ihre Fähigkeit gamma / delta-T-Zellen zu aktivieren getestet. Zum Teil wurden die aktiven Verbindungen anschließend als Bariumsalze durch Zugabe von 100 mM BaCl und 80 % EtOH gefällt. Die Präzipitate wurden in 20 mM Ammoniumformiat-Puffer (pH 8,0) gelöst und an einem Anionenaustauscher rechromatographiert. Auf diese Weise konnten die Verbindungen 1 bis 6 und 13 bis 14 isoliert werden.

Beispiel 5

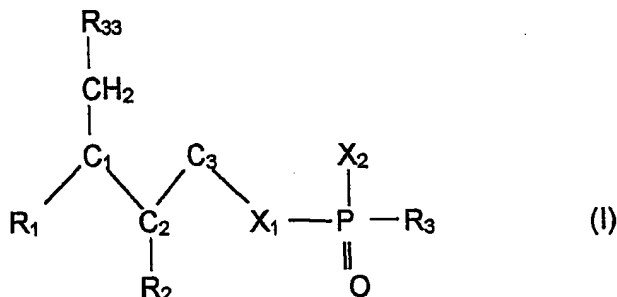
Aktivierung von gamma / delta-T-Zellen durch angereicherte Intermediate des MEP-Wegs

Lymphozyten wurden durch Ficoll-Dichtegradienten-Zentrifugation aus dem peripheren Blut von gesunden Spendern gewonnen. Für jeden Test wurden 2×10^5 der so erhaltenen Zellen in einem Volumen von 0,2 ml RPMI-1640-Medium (Life Technologies) ausgesät, das mit 25 mM HEPES, 2 mM L-Glutamin, 0,025 mg/ml Gentamycin, 100 U/ml humanes Interleukin-2 (IL-2) (alle von Life Technologies), und 10 % humanem AB-Serum (Bayerisches Rotes Kreuz) angereichert war. Die Testfraktionen wurden in verschiedenen Verdünnungen zugesetzt, als Positivkontrolle wurde Isopentenylidiphosphat (IPP) von Sigma in einer Endkonzentration von 10 μ M verwendet. Die Inkubation erfolgte bei 37°C und 5 % CO₂ im Brutschrank. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und in einem Durchflußzytometer analysiert. Dabei wurde die Expression des Aktivierungsmarkers CD25 auf der Oberfläche von V gamma 9⁺ T-Zellen gemessen, mit Hilfe der monoklonalen Antikörper CD25-PE (B1.49.9), V gamma 9-FITC (Immu360) und CD3-PC5 (UCHT1) der Firma Beckman-Coulter.

Dabei ergab sich, dass Verbindung 9 etwa 10000mal, Verbindung 15, 17 und 19 etwa 500mal, Verbindung 10 etwa 1000mal und Verbindung 12 etwa 50mal aktiver sind als IPP.

Ansprüche

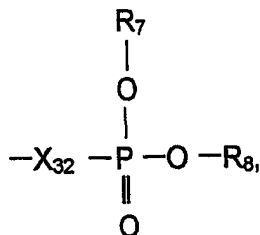
1. Substanzen gemäß Formel (I)



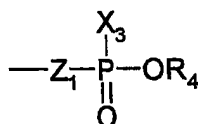
wobei R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Methyl-, einem Formylrest, substituierten und unsubstituierten Hydroxymethylresten und $\text{C}_6\text{H}_2\text{R}_{31}$ besteht, wobei R_{31} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus OH, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht und R_{31} und R_2 nicht gleichzeitig im Molekül vorhanden sein können,

R_{33} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht, R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, substituiertem oder unsubstituiertem Phosphat, einem Silyl, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder -triphosphat, einem Desoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, und OR_{34} besteht, wobei R_{34} wie R_3 definiert ist,

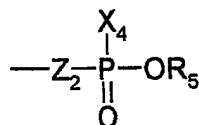
X_2 , sofern zwischen X_2 und C_1 ein Cyclus gebildet wird, wie X_1 definiert ist und ansonsten X_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-\text{OR}_6$,



, wobei R₇ und R₈ definiert sind wie R₃₄.



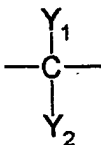
besteht, wobei R₄ wie R₃ und Z₁ wie X₁ definiert sind und X₃, wenn es mit C₁ einen Cyclus bildet, wie X₁ definiert ist und, wenn es keinen Cyclus mit C₁ bildet, einer



Gruppe entspricht, wobei R₅ wie R₃ definiert ist und Z₂ und X₄, das mit C₁ einen Cyclus bildet, wie X₁ definiert sind.

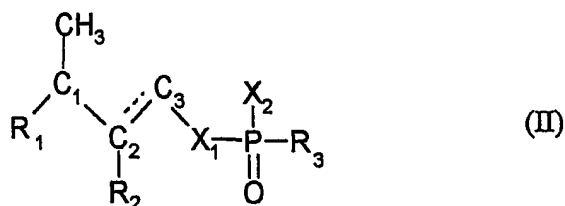
R₂ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, Alkoxy, Phenoxy, Benzyl-
oxy, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstitu-
iertem Pyrophosphat besteht,

X₁ Sauerstoff oder



sein kann, wobei Y₁ und Y₂, die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt sind
aus der Gruppe, die H, OH, Halogen, eine Amino-, eine C₁₋₉-Alkoxy und eine C₁₋₉-
Alkylthio-Rest umfasst, oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden,
und zwischen C₀ und C₁ oder C₁ und C₂ oder C₂ und C₃ eine Doppelbindung vorliegen
kann.

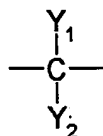
2. Substanzen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel (II)



wobei zwischen C_2 und C_3 eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorhanden ist, R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Methyl-, einem Formyl-Rest und substituierten oder unsubstituierten Hydroxymethyl-Resten besteht,

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenoxy-, Benzyloxy-Resten, substituiertem oder unsubstituiertem Phosphat und substituiertem oder unsubstituiertem Pyrophosphat besteht,

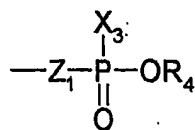
X_1 Sauerstoff ist oder einer



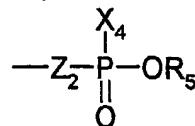
Gruppe entspricht, wobei Y_1 und Y_2 , die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, OH, Halogen, Amino, C_{1-9} -Alkoxy- und C_{1-9} -Alkylthio-Reste umfasst, oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden,

R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, substituiertem oder unsubstituiertem Phosphat, einem Silyl, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder Triphosphat, einem Deoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

X_2 , sofern zwischen X_2 und C_1 ein Cyclus gebildet wird, wie X_1 definiert ist und ansonsten X_2

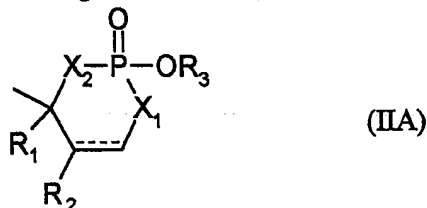


entspricht, wobei R_4 wie R_3 und Z_1 wie X_1 definiert sind und X_3 , wenn es mit C_1 einen Cyclus bildet, wie X_1 definiert ist und, wenn es keinen Cyclus mit C_1 bildet, einer



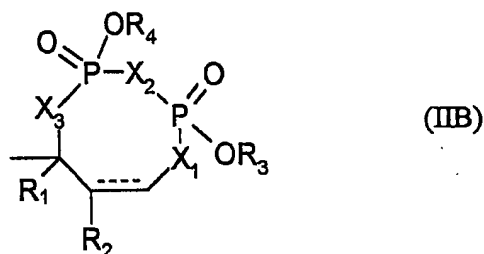
Gruppe entspricht, wobei R_5 wie R_3 definiert ist und Z_2 und X_4 , das mit C_1 einen Cyclus bildet, wie X_1 definiert sind.

3. Substanzen nach Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel (IIA)



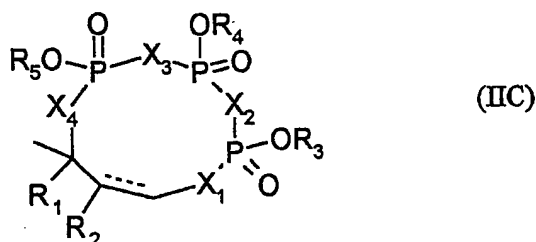
entsprechen, wobei C_2 und C_3 entweder durch eine Einfach- oder durch eine Doppelbindung miteinander verbunden sind, R_1 eine Methylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Hydroxymethylgruppe ist, R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, einem substituierten oder unsubstituierten Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht, X_1 und X_2 aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus O, CHF, CHCl, CFCI, CH_2 , CF_2 und CCl_2 besteht und R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder-triphosphat, einem Desoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten besteht.

4. Substanzen nach Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel (IIB)



entsprechen, wobei C₂ und C₃ entweder durch eine Einfach- oder durch eine Doppelbindung miteinander verbunden sind, R₁ eine Methylgruppe oder eine substituierte bzw. unsubstituierte Hydroxymethylgruppe ist, R₂ gleich H ist, sobald R₁ ein substituiertes bzw. unsubstituiertes Hydroxymethyl ist, und gleich OH oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Phosphat oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Pyrophosphat ist, wenn R₁ ein Methylrest ist, X₁, X₂ und X₃ aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus O, CHF, CHCl, CFCl, CH₂, CF₂, oder CCl₂ besteht und R₃ und R₄ ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder-triphosphat, einem Desoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten besteht.

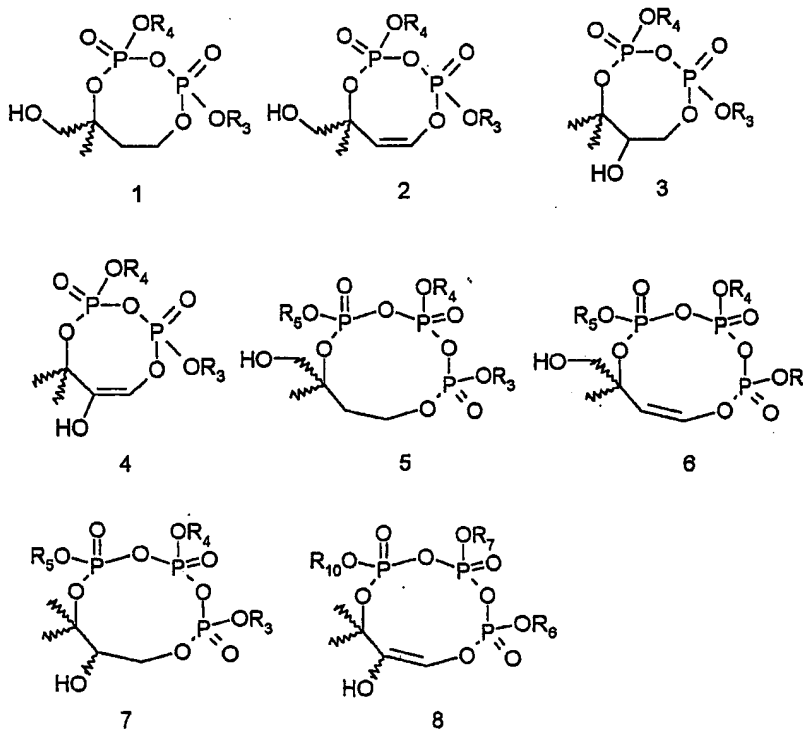
5. Substanzen nach Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, dass sie Formel (IIC)



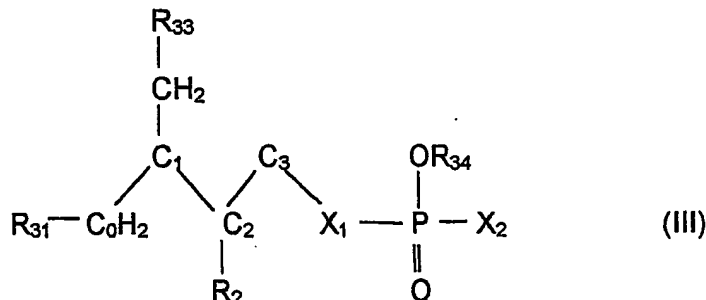
entsprechen, wobei zwischen C₂ und C₃ eine Einfach- oder eine Doppelbindung sein kann, R₁ eine Methyl- oder eine substituierte oder unsubstituierte Hydroxymethylgruppe ist, R₂ gleich H, OH, ein substituiertes oder unsubstituiertes Phosphat oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Pyrophosphat ist, X₁, X₂, X₃ und X₄ aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus O, CHF, CHCl, CFCl, CH₂, CF₂, oder CCl₂ besteht, und R₃, R₄ und R₅ ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat, einem Nucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder-triphosphat, einem Desoxynucleosid, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere

einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-diamin oder Aminosäuren ableiten besteht.

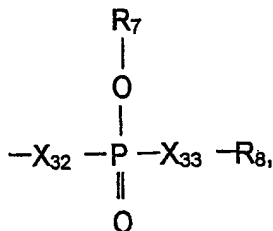
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass X_1 , X_2 , X_3 und X_4 gleich Sauerstoff sind.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass R_1 ein substituiertes oder unsubstituiertes Hydroxymethylrest, insbesondere Hydroxymethyl an sich, ein phosphat-, ein diphosphat- oder ein nucleosiddiphosphat substituiertes Hydroxymethylrest, und $R_2 = H$ ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass R_1 ein Methylrest und R_2 gleich OH, substituiertes oder unsubstituiertes Phosphat oder ein substituiertes Pyrophosphat, insbesondere ein Nucleosiddiphosphat, ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 6 bis 8 dadurch gekennzeichnet, dass sie nachfolgende Strukturformeln besitzen:



10. Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß der allgemeinen Formel (III),

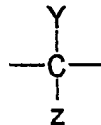


in denen R_{31} und R_2 , die nicht gleichzeitig im Molekül vorhanden sein können, ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus OH , substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht, wobei, zwischen C_1 und C_2 eine Doppelbindung gebildet wird, wenn R_{31} im Molekül vorhanden ist und zwischen C_0 und C_1 eine Doppelbindung gebildet wird, wenn R_2 im Molekül vorhanden ist, R_{33} ist ausgewählt aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, OH , substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht, R_{34} ist ausgewählt aus der Gruppe die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, substituiertem oder unsubstituiertem Phosphat, einem Silyl, einem Nucleosid, einem Desoxynucleosid, einem Nucleosidmono-, -di- oder triphosphat, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, X_2 ist entweder $-\text{OR}_6$, wobei R_6 analog R_{34} definiert ist oder kann



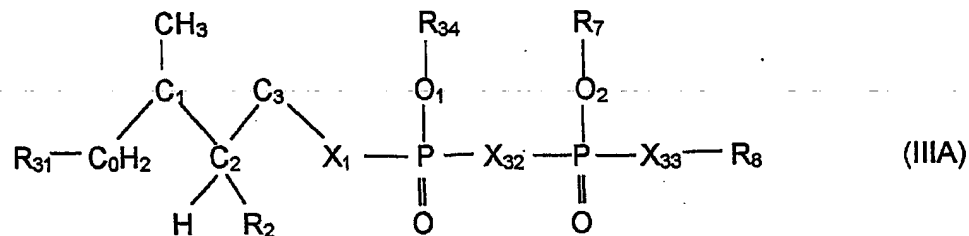
sein, wobei R_7 und R_8 wie R_4 definiert sind,

X_1 , X_{32} und X_{33} , die gleich oder verschieden sein können, können Sauerstoff oder eine



Gruppe sein, wobei Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, OH, Halogen, Amino, C₁₋₉-Alkoxy, C₁₋₉-Alkylthio, umfasst oder bilden gemeinsam eine Oxogruppe.

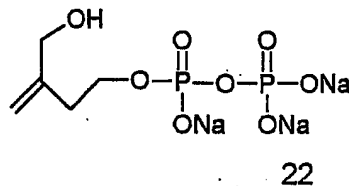
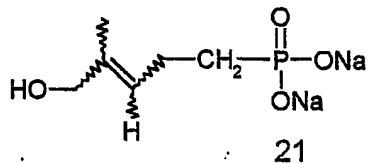
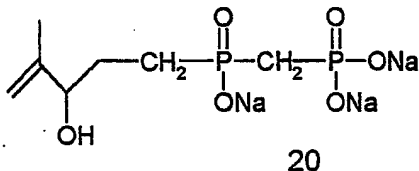
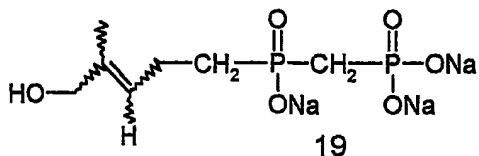
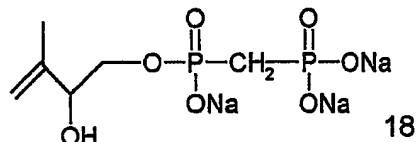
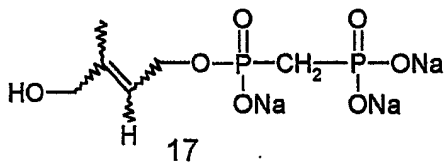
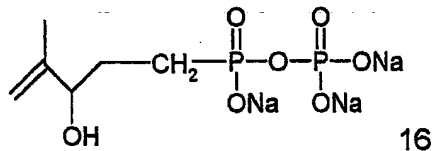
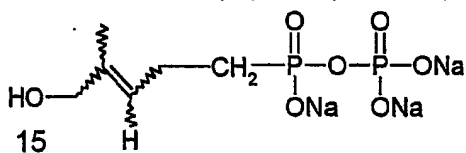
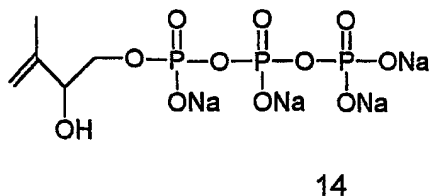
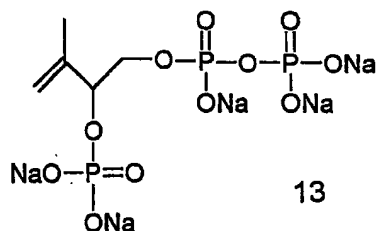
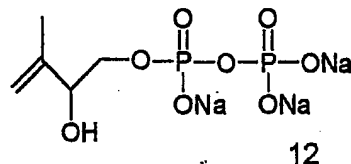
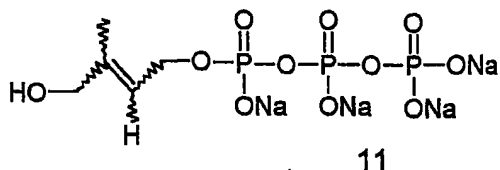
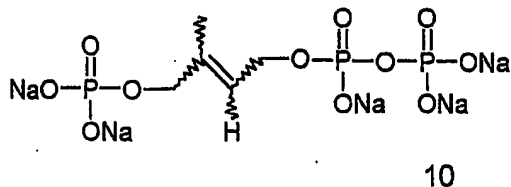
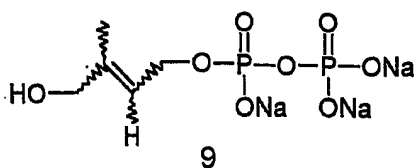
11. Verbindungen nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, dass sie der allgemeinen Formel (IIIA) entsprechen,



wobei R_{31} und R_2 , die nicht gleichzeitig im Molekül vorhanden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus OH, substituiertem und unsubstituiertem Phosphat und substituiertem und unsubstituiertem Pyrophosphat besteht, ist R_{31} im Molekül vorhanden, so wird zwischen C_1 und C_2 eine Doppelbindung gebildet, analog bildet sich zwischen C_0 und C_1 eine Doppelbindung aus, wenn R_2 im Molekül vorhanden ist, R_{34} , R_7 , und R_8 die gleich oder verschieden sein können wie in Anspruch 1 definiert sind, X_1 , X_{32} und X_{33} , die gleich oder verschieden sein können, ebenfalls wie in Anspruch 10 definiert sind.

12. Verbindungen nach Anspruch 11 bei denen $R_{31} = OH$ und C_0 und C_1 durch eine Doppelbindung verbunden sind.
13. Verbindungen gemäß Anspruch 11 bei denen $R_2 = OH$ ist und C_1 und C_2 durch eine Doppelbindung verbunden sind.
14. Verbindungen gemäß Anspruch 10 oder 11 dadurch gekennzeichnet, dass entweder R_{34} oder R_6 oder R_7 oder R_8 ein substituierter oder unsubstituierter Phosphatrest ist.

15. Verbindungen gemäß Anspruch 10 oder 11 dadurch gekennzeichnet, dass entweder R_{31} oder R_2 oder X_2 ein substituierter oder unsubstituierter Phosphatrest ist.
16. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass R_{34} , R_6 , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, gleich Wasserstoff, einen Kation eines Metalls der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des Periodensystems oder substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium sind.
17. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 und $X_{32} = O$ sind.
18. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass $X_1 = CYZ$, $X_{32} = O$ und $X_{33} = CYZ$ sind, wobei Y und Z wie in Anspruch 10 definiert sind.
19. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass $X_1 = O$, $X_{32} = CYZ$ und $X_{33} = O$ sind, wobei Y und Z wie in Anspruch 10 definiert sind.
20. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 , X_{32} und X_{33} , die gleich oder verschieden sein können, ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus CH_2 , CHF , $CHCL$, $CFCL$, CCl_2 oder CF_2 besteht.
21. Verbindungen nach Anspruch 10, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:



22. Verfahren zur Herstellung einer der Verbindungen gemäß Anspruch 1 – 21, dadurch gekennzeichnet, dass in ausgewählten Zellen oder Organismen das *lytB*-Gen deletiert, inaktiviert oder derart verändert worden ist, dass die enzymatische Aktivität des Genprodukts reduziert wird oder nicht mehr vorhanden ist und dadurch die beanspruchten Verbindungen in den Zellen und Organismen angereichert werden.

23. Verwendung einer der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-21 zur Aktivierung von gamma / delta-T-Zellen.
24. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-21 als Substrate oder Produkte in einem Verfahren zur Durchführung von Enzyminhibitionstests und zum Screening von Enzyminhibitoren.
25. Verwendung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzym um das LytB-Enzym handelt.
26. Verwendung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzym um das GcpE-Enzym handelt.
27. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 – 21 zur Bestimmung der Aktivierung des GcpE und des LytB-Enzyms.
28. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 - 21 zur Herstellung von Arzneimitteln.
29. Verwendung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß lebende oder tote Zellen und Organismen eingesetzt werden, die eine der Substanzen gemäß einem der Ansprüche 1 - 21 enthalten.
30. Verwendung nach einem der Ansprüche 28 oder 29 zur Herstellung eines Inhalationsarzneimittels.
31. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 28 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung von Erkrankungen von Mensch und Tier.
32. Verwendung nach Anspruch 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Menschen.
33. Verwendung nach Anspruch 31 oder 32 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung einer Erkrankung, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Asthma, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Multipler Sklerose, Knochenerkrankungen,

insbesondere Osteoporose, und chronischer Bronchitis, sowie Immun- und Autoimmunerkrankungen und Allergien.

34. Verwendung nach Anspruch 33 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung Asthma und Chronischer Bronchitis.
35. Verwendung nach Anspruch 33 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung von Allergien.
36. Verwendung nach Anspruch 33, 34 oder 35, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff 4-Hydroxy-3-methyl-2-butenylpyrophosphat 1 eingesetzt wird.
37. Verwendung nach Anspruch 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung von Hepatitis-C-Virus-Infektionen.
38. Verwendung nach Anspruch 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung von Tumoren, die durch Mikroorganismen verursacht werden, wie bei der Helicobacter Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes sowie bei Tumoren verursacht durch Papilloma-Viren.
39. Verwendung nach einem der Ansprüche 28 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass eine arzneiliche Darreichungsform gewählt wird, die zusätzlich eine Substanz enthält, die vom Immunsystem als Fremd- oder Autoantigen erkannt werden kann.
40. Verfahren zur Behandlung von Krankheiten bei Mensch und Tier gemäß einem der Ansprüche 29-38, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 alleine oder in Kombination mit einer Substanz, die vom Immunsystem als Fremd- oder Autoantigen erkannt wird, verabreicht wird.
41. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an zumindest einer der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.
42. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein weiterer pharmazeutischer Wirkstoff enthalten sein muß.